

早稲田大学大学院理工学研究科

博士論文審査報告書

論 文 題 目

生体磁気計測の医療応用を目的とした
信号処理に関する研究

Study on signal processing methods for medical
application of biomagnetic measurement

申 請 者

小野 弓絵

Yumie Ono

電気工学専攻 超電導応用研究

2004 年 3 月

生体磁気計測手法として知られる脳磁図 (Magnetoencephalogram: MEG) や心磁図 (Magnetocardiogram: MCG) は、脳内のニューロンや心筋細胞の電気生理学的な興奮によって発生する磁場を体表面において測定する手法である。計測手段としては、超高感度磁気センサであるSQUID(Superconducting Quantum Interference Device: 超電導量子干渉素子) 磁束計を用いた多チャンネル計測システムが開発・使用されている。MEG, MCGは人体への侵襲的な影響のない安全性の極めて高い測定法であり、従来の脳波や心電図と同様に優れた時間分解能を有している。そして、MEGは感覚刺激に対して誘発される一次感覚応答やてんかん棘波焦点同定に、MCGは心室心筋興奮が始まるQ波初期やWPW症候群などにおいて不整脈起源として表れる波時刻などの心筋興奮起点の推定に利用され、臨床医学や脳機能研究のための有力な計測法として注目を集めつつある。しかしこれらはいずれも活動部位が局在している場合であり、活動源(磁場源)として単一の電流ダイポールを仮定した解析が可能な対象に限定されていた。これらに対し近年、MEG, MCGを脳の高次機能解明や心筋興奮過程の診断などに応用する試みが行われるようになった。この場合、脳内の複数部位での同時活動や心筋の広がりをもった活動源を同定・評価するための信号処理や信号源推定法の開発が不可欠となる。

筆者は以上のような背景のもと、医療分野における生体磁気計測の適用範囲を広げることを目的として、生体磁気信号のノイズ除去法、複数信号源推定法、広がりのある信号源の解析法の開発を目指して研究を行ってきた。本論文はその成果をまとめたものであり、6章から構成される。以下、各章毎に概要を述べ、評価を加える。

第1章「序論」では、研究の背景として生体磁気計測手法の役割と内外の動向について述べ、医療応用、特に脳神経・循環器分野においてMEGとMCGの果たす役割を概説している。そして本研究の意義と目的を明らかにした上で、本論文の概要を述べている。

第2章「信号成分抽出のためのノイズ除去法の開発」では、MEGの信号成分抽出を目的として開発したノイズ除去法と、これを聴覚・嗅覚誘発MEG実測データに適用した成果について述べている。従来MEGのノイズ除去に用いられてきたデジタルフィルタでは、信号成分と同周波数帯に存在するノイズを削減することが不可能であった。そこで信号成分に近い周波数帯域のノイズ除去を可能とするため、ここではウェーブレット変換による時間-周波数解析を適用することにより、信号成分の存在する周波数帯のみを抽出してスレッシュホールド処理を行うノイズ除去法を開発している。そして実測した聴覚MEGを用いて開発手法の妥当性の検証を行っている。その結果、5回加算平均を行った聴覚MEGデータに本ノイズ除去法を適用することによって、脳内活動部位の逆問題推定において50回加算平均を行ったデータと同等の推定精度が得られることを示している。次に、S/Nが低く加算平均処理の利用が難しい嗅覚誘発MEG

データのノイズ除去に開発手法を適用している．そして実測された3種類の二オイ刺激に対する嗅覚MEGデータについて脳内活動部位の逆問題推定を試みている．その結果，嗅覚認知に関する脳内の活動部位として上側頭溝，島皮質，中心前溝等が推定され，またヒトの嗅覚認知過程における二オイの選択的処理に関する有効な知見が得られた．脳の高次機能に伴うMEGデータなど，再現性に乏しく，信号源強度がそれほど大きくないMEG信号の抽出の可能性が提案手法により高まったと評価できる．

第3章「複数信号源モデルに対するMEG逆問題解析法の開発」では，脳内の異なる場所で同時に複数の活動が生じている場合における活動部位の逆問題推定法の開発と，それを視覚・聴覚同時刺激MEGに適用した成果について述べている．複数信号源の逆問題推定では，推定パラメータ数が増加することで生じやすくなる局所解の取り扱いと計算時間の低減が課題となる．ここでは，短時間の計算で大域的探索性に優れる遺伝的アルゴリズム (Genetic Algorithm: GA) と確率的探索法により局所解への収束を防ぐシミュレーテッド・アニーリング (Simulated Annealing: SA) の二手法を組合せた推定法を開発・提案している．本推定法は，GAにより解の大まかな位置を決定した後，SAによって詳細な探索を行うというものであり，これにより，局所解の回避，計算時間の短縮を図っている．まず，ノイズレベルと信号源数を変化させたシミュレーションデータに提案手法を適用し，その妥当性を確認している．次に，実測した視覚・聴覚同時刺激MEGデータの解析に適用し，両半球の視覚野・聴覚野の4つの領域に現れる脳活動部位の推定を試みている．推定された位置は，視覚・聴覚単独刺激MEGデータを用いて個別に信号源推定した位置とほぼ一致しており，実環境ノイズ下においても提案手法により脳内における複数の活動部位を推定できることを確認している．複数信号源推定法としての実用性が示されたものと評価できる．

第4章「分布する信号源モデルに対する逆問題によらないMCG解析法の開発」では，分布する信号源モデルが想定されるMCGを用いた心筋興奮評価法の開発と，実測したMCGデータへ適用した成果について述べている．分布信号源モデルの解析法としては，これまで複数信号源モデルやノルム推定法などが提案されているが，いずれも，計算時間や，得られた解の信頼性・解釈に問題があり，臨床用としてより短い計算時間で実用的な解釈の得られる解析手法の開発が求められている．MCGは心筋細胞上を伝播する興奮波面におけるイオン電流が磁場源であり，興奮波面の情報のみが可視化される．この興奮波面の情報を用いて異常心筋興奮を短時間で検出するために，逆問題を解かずにMCGマップの示す空間パターンの時系列変化から興奮波面の推移を定量化し評価するというMCG解析手法の開発を試みている．ここでは，これまでMCG解析では行われていない空間周波数解析を導入し，2次元フーリエ変換と2次元ウェーブレット近似の2手法の適用を検討している．フーリエ変換による手法は，隣り合う時刻における位相スペクトルの差分から，振幅スペクトルに依る重み付け

のもとで興奮波面の作る磁場パターンの重心移動量を推定するものである。シミュレーションにより本手法の妥当性を確認した後、健常MCGデータへ適用している。その結果、興奮波面が単独で現れる時間帯では興奮波面の重心移動量を良好に推定できたが、Q波からR波など、複数の波面が移り変わる時間帯では推定誤差が大きかった。一方、ウェーブレット近似による手法では、MCGマップ中の信号成分に対応する空間周波数帯の振幅スペクトルのみを抜き出し、その空間分布から各時刻における興奮波面の数と位置、向きを決定している。本手法を健常・異常興奮のMEGデータに適用した結果、心筋興奮の全時間帯にわたって興奮波面の重心推移追跡が可能であることを確認している。

第5章「心磁図によるマス・スクリーニング手法の開発」では、MCGを用いた心筋異常興奮の自動判別法を開発し、非侵襲マス・スクリーニングに適用するための実用的なソフトウェア(GUIアプリケーション)の作成を試みている。第4章で提案したウェーブレット近似による手法を用いてMCGデータから心筋興奮波面の情報を抽出し、クラスター分析とベイズ則を用いて自動的に疾患群と健常群に区分・判別する。陳旧性心筋梗塞患者と健常被験者のMCGデータ21例に対して開発手法を適用した結果、sensitivity(感度)83%、specificity(特異度)100%で被験者を分類することに成功している。逆問題推定を用いないため、所要解析時間も1被験者につき5秒以下と短く、マス・スクリーニング法として極めて有用となり得る手法が開発されたものと高く評価できる。

第6章「結論」では、本研究で得られた成果を総括し、今後の課題について述べ、まとめとしている。

以上が本論文の要旨とその評価であるが、要するに本研究は、高性能SQUIDシステムによる生体磁気計測を医療分野に活用していくために不可欠となる、ノイズ除去、複数信号源の推定、分布する信号源の解析のための優れた手法を開発・提案し、実際のMEG・MCGデータを用いて有効性を実証したものである。特に、MCGを用いた心筋異常興奮の自動判別法の提案は、心臓疾患の早期発見に極めて有用となる可能性を持っていると高く評価できる。本研究の成果は、生体磁気検査技術分野、医用電子工学分野の発展に多大な貢献をなしており、また、臨床医学および脳神経科学分野に寄与するところ大である。よって本論文は、博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。

2004年2月

審査員(主査) 早稲田大学教授	工学博士(早稲田大学)	石山 敦士
早稲田大学教授	工学博士(早稲田大学)	内山 明彦
早稲田大学教授	工学博士(早稲田大学)	梅津 光生
	医学博士(東京女子医大)	
早稲田大学助教授	博士(工学) 東京大学	村田 昇
早稲田大学助教授	博士(工学) 早稲田大学	若尾 真治